

# Cardiomyopathies dilatées primitives et secondaires

M. Galinier, O. Lairez, J. Roncalli, N. Dumonteil, P. Maury, A. Pathak, C. Biendel

*Des progrès considérables ont été réalisés ces 20 dernières années dans la compréhension et la prise en charge des cardiomyopathies dilatées (CMD). Naguère considérées comme des maladies d'étiopathogénie mystérieuse, leurs multiples étiologies, génétiques ou secondaires, sont de mieux en mieux connues, et l'on peut espérer qu'un jour elles n'aient de primitives que le nom. Leur diagnostic, autrefois purement d'élimination, a été facilité par les progrès de l'échocardiographie-Doppler et de la radiologie cardiaque, l'angioscanner permettant de s'assurer de l'absence de coronaropathie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire donnant un accès non invasif à la structure du myocarde, quantifiant notamment le degré de fibrose. Leur pronostic, naguère très péjoratif avec une évolution des formes symptomatiques en quelques années vers l'insuffisance cardiaque systolique terminale ou la mort subite, a été transformé par les progrès du traitement médical et électrique de l'insuffisance cardiaque, le bénéfice de la stimulation multisite, couplée le plus souvent à un défibrillateur, étant maximal au cours des CMD.*

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Cardiomyopathie dilatée ; Insuffisance cardiaque ; Dysfonction systolique ventriculaire gauche ; Enquête étiologique ; Anomalies génétiques

## Plan

■ Introduction	1
■ Définition et épidémiologie	1
■ Classification et étiopathogénie	2
Classifications	2
Étiopathogénie	2
■ Anatomopathologie et génomique	5
■ Physiopathologie	5
■ Diagnostic et enquête familiale	5
Diagnostic positif	5
Diagnostic différentiel	6
Diagnostic étiologique	6
Enquête familiale chez les apparentés	7
■ Évolution et facteurs pronostiques	7
■ Formes cliniques	8
Formes évolutives	8
Formes étiologiques	8
■ Traitement	9
Particularités du traitement de l'insuffisance cardiaque	9
Traitement médicamenteux	9
Traitement électrique	9
Traitement chirurgical	9
Traitements spécifiques	10
■ Conclusion	10

souvent de ne plus se limiter au terme de CMD primitive, ces myopathies étant soit d'origine génétique, avec des formes familiales et sporadiques, soit secondaires à de nombreux mécanismes étiopathogéniques. Leur traitement associe celui de toute insuffisance cardiaque systolique à une éventuelle prise en charge étiologique spécifique. Leur pronostic a été amélioré par les progrès du traitement médicamenteux, électrique et chirurgical de l'insuffisance cardiaque.

## ■ Définition et épidémiologie

La définition des CMD, pathologies caractérisées par une atteinte directe du muscle cardiaque à l'origine d'une dilatation et d'une altération de la contraction du ventricule gauche ou des deux ventricules [2-4], reflète l'historique de cette maladie qui est passée d'un stade anatomopathologique à un stade moléculaire offrant l'opportunité de réévaluer l'histoire naturelle et le spectre clinique de ces maladies [5]. Au cours des CMD, l'atteinte structurelle et fonctionnelle du muscle cardiaque apparaît en l'absence d'une maladie coronarienne ou d'une surcharge hémodynamique, qu'elle soit secondaire à une hypertension artérielle, une valvulopathie ou une cardiopathie congénitale, suffisante pour entraîner une altération de la fonction systolique.

L'épidémiologie de la CMD, la plus fréquente des cardiomyopathies, a été modifiée par l'amélioration de son diagnostic. Autrefois reconnue le plus souvent au stade tardif d'insuffisance cardiaque systolique, sa prévalence était alors évaluée à 36 pour 100 000 habitants. Elle est actuellement dépistée plus précocement à un stade souvent infraclinique, ce qui explique l'augmentation de sa fréquence que l'on peut estimer à plus de 200 000 patients en France. Classiquement, la maladie frappe principalement les adultes jeunes, âgés de 30 à 40 ans, trois fois plus souvent les hommes que les femmes. En fait, elle peut

## ■ Introduction

En deux décennies, le diagnostic, le traitement et le pronostic des cardiomyopathies dilatées (CMD) ont fait l'objet de progrès considérables [1]. Un bilan étiologique exhaustif permet le plus

s'observer à tout âge, en dehors des formes génétiques dont on admet que la pénétrance, liée à l'âge, est complète aux environs de 50 ans.

## ■ Classification et étiopathogénie

L'amélioration des connaissances de l'étiopathogénie des CMD a conduit à actualiser la classification des CMD proposée en 1998 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [6-9].

### Classifications

L'American Heart Association (AHA) a séparé, en 2006, les cardiomyopathies en primaires ou secondaires [10]. Les cardiomyopathies primaires, qu'elles soient génétiques ou non génétiques, quel que soit leur phénotype, sont caractérisées par une atteinte uniquement cardiaque. Les cardiomyopathies secondaires sont celles où l'atteinte du myocarde n'est qu'un des éléments au sein d'une atteinte systémique ou pluriviscérale.

La Société européenne de cardiologie a proposé en 2008 une classification qui sépare les cardiomyopathies, quel qu'en soit le phénotype, en formes familiales et en formes non familiales [8]. Les formes familiales sont d'origine génétique, conséquence d'une atteinte monogénique. Les formes non familiales sporadiques sont d'origine multifactorielle avec une composante génétique possible, pouvant faire intervenir des gènes de susceptibilité ou modificateurs. Ces formes sporadiques incluent notamment les CMD secondaires à une cause inflammatoire, infectieuse ou non, à une cause toxique ou nutritionnelle, ainsi que les cardiomyopathies du péri-partum. En l'absence d'étiologie identifiée, on parle alors de cardiomyopathie idiopathique.

Quant au terme de CMD primitive dont l'usage prévaut encore en clinique en France, on peut considérer qu'il correspond aux formes familiales mais également à certaines formes sporadiques pour lesquelles une étiologie n'a pas été retrouvée. Dans tous les cas, une cardiopathie ischémique silencieuse aura été éliminée.

### Étiopathogénie

L'étiopathogénie des CMD est multifactorielle et fait intervenir trois mécanismes principaux, anomalies génétiques, infection, virale notamment, et réaction auto-immunitaire, qui peuvent coexister. Ainsi, dans la classification américaine, où les cardiomyopathies peuvent être « héréditaires, acquises ou mixtes », la CMD est classée comme « mixte » [11], soulignant le caractère hétérogène de ces étiologies.

### Formes familiales

Les formes familiales et monogéniques des CMD sont caractérisées par une grande hétérogénéité tant phénotypique, avec différentes formes cliniques, que génétiques, avec de nombreux gènes et loci en cause (Tableau 1). Leur fréquence a longtemps été sous-estimée alors qu'elles représentent environ 30 % des CMD. Leur physiopathologie fait essentiellement intervenir un déficit de génération de la force myocardique ou un déficit de transmission de cette force. Différents modes de transmission sont possibles. Les formes autosomiques dominantes prédominent nettement, mais d'autres sont possibles, autosomiques récessives liées à l'X, mitochondriales, non classifiées. Leur pénétrance est variable, incomplète chez l'adulte, l'âge de début de la maladie étant influencé par l'âge du sujet et le sexe, avec un début plus précoce chez l'homme [5]. Plusieurs formes phénotypiques différentes ont été identifiées. On peut les séparer en deux groupes, les formes isolées et les formes associées à des manifestations extracardiaques, myopathies squelettiques ou maladies syndromiques. Parmi les CMD isolées les plus fréquentes, on distingue : les formes juvéniles de progression rapide, la forme associée à des troubles de la conduction sinusale ou auriculoventriculaire, les formes associées à des arythmies supraventriculaires, ces anomalies

**Tableau 1.**

Principales mutations génétiques identifiées impliquées dans les cardiomyopathies dilatées familiales.

Gène	Localisation chromosomique	Phénotype additionnel possible
<i>Transmission autosomique dominante</i>		
Actine cardiaque	15q14	Aucune
Desmine	2q35	Myopathie périphérique
B- et $\delta$ -sarcoglycane	5q33-35	Dystrophie musculaire
Chaîne lourde $\beta$ -myosine	14q1	Aucune
Troponine T cardiaque	1q32	Aucune
A-tropomyosine	15q22.1	Aucune
Lamine A/C	1p1-q21	Anomalie du système de conduction
<i>Transmission liée à l'X</i>		
Dystrophine	Xp21	Myopathie périphérique
Taffazine	Xp28	Petite taille et neutropénie
<i>Transmission autosomique récessive</i>		
Desmoplakine	6p24	Hirsutisme et kératodermie

précèdent habituellement l'apparition de la CMD, la forme avec hypokinésie segmentaire. Au sein des CMD associées à une atteinte musculaire squelettique, cette dernière peut être clinique, comme dans les myopathies de Duchenne et de Becker, ou infraclinique et doit alors être recherchée par un dosage répété des créatine-phosphokinases (CPK) plasmatiques.

### CMD à transmission autosomique dominante

Les plus fréquentes, elles représentent plus de 50 % de toutes les formes génétiques. Elles sont liées à des mutations intéressant plusieurs gènes, notamment du cytosquelette. Ainsi certains considèrent les CMD comme une anomalie de transmission de l'énergie produite par le sarcomère/cardiomycocyte. Les gènes impliqués codent l'actine myocardique, les mutations concernant un domaine situé au niveau de la bande Z du sarcomère intervenant dans la connexion avec le cytosquelette, la desmine, qui est une protéine des filaments intermédiaires qui établit des connexions avec les membranes plasmiques et nucléaires ainsi que le sarcomère au niveau de la bande Z, le deltasarcoglycane qui, au niveau de la membrane plasmique, intervient dans le lien entre l'actine cytosquelettique et la matrice extracellulaire, la métavinculine qui est un composant des disques intermédiaires qui établissent des liens entre le sarcomère et la membrane plasmique.

Des mutations des gènes codant des protéines du sarcomère ont également été identifiées au cours des CMD. Une anomalie de la production d'énergie par le sarcomère pourrait être alors en cause. Ces gènes qui codent la chaîne lourde bêta de la myosine, la troponine T ou C, l'alphatropomyosine, la titine sont également impliqués dans la genèse des cardiomyopathies hypertrophiques mais les mutations sont différentes ; néanmoins, des formes de passage existent, des cardiomyopathies hypertrophiques pouvant évoluer vers une dysfonction systolique.

Des mutations du gène *LMNA* codant les lames A et C, protéines de la membrane nucléaire, sont retrouvées chez 7,5 % des cas de CMD familiales [12]. Ces mutations pourraient conduire à une instabilité nucléaire et à une mort cellulaire. La pénétrance est liée à l'âge [13]. Dans une série de 60 patients présentant une CMD et une mutation du gène *LMNA*, deux

tiers présentaient un bloc auriculoventriculaire [14]. Ces anomalies de la conduction électrique aboutissent fréquemment à la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Elles peuvent apparaître avant le début de la CMD et doivent donc être recherchées chez les apparentés pour identifier ceux qui évolueront vers la CMD. Dans certains cas, une myopathie squelettique peut être observée ; il s'agit alors de formes frontalières avec la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, maladie musculaire également caractérisée par des anomalies de la conduction à l'âge adulte. Le risque de mort subite, notamment par arythmie ventriculaire, est particulièrement élevé en présence d'une mutation du gène *LMNA*, des séries rapportant jusqu'à 46 % de décès subits [15].

### Formes à transmission liée à l'X

Elles sont liées à des mutations dans le gène de la dystrophine, protéine sous-membranaire possédant un rôle structural dans la stabilisation de la membrane plasmique, et fonctionnel dans la transduction de l'énergie produite par le cardiomyocyte, également responsable des myopathies de Duchenne et de Becker. Ces mutations conduisent à la perte de l'intégrité de la membrane plasmique. Si les signes cliniques musculaires sont le plus souvent absents, il existe cependant fréquemment des stigmates biologiques avec une élévation chronique des CPK plasmatiques, ce qui oriente le diagnostic.

### Formes autosomiques récessives

Elles représenteraient 16 % de toutes les CMD familiales. Les patients atteints développent une CMD de façon plus précoce et le pronostic en est plus sombre que dans les formes autosomiques dominantes.

### Formes mitochondriales

Elles correspondent à 10 % des CMD familiales. La transmission est mitochondriale et donc uniquement par voie maternelle. Le mécanisme retrouvé correspond généralement à de grandes délétions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial. Elle peut être associée à un déficit auditif.

### Non-compactation du ventricule gauche

Cette myocardiopathie de découverte récente est classée parmi les cardiomyopathies d'origine génétique [9]. Sa prévalence est mal connue mais elle prédomine chez l'homme. Sur le plan génétique, elle n'est pas uniforme, avec plusieurs gènes impliqués et différents modes de transmission. Des gènes impliqués ont été localisés sur le chromosome 11p15 ou Xq28. Des mutations du gène de l'alphadistrobrévine ou du gène de la FKBP12 ou du gène *CSX* ont été également rapportées. Il existe donc des formes familiales, soit à transmission récessive liée à l'X, soit à transmission autosomique dominante, et des formes sporadiques qui apparaissent plus fréquentes. Elle est la conséquence d'une altération de la structure du myocarde secondaire à une embryogenèse incomplète avec absence de compactation des trabécules myocardiques au niveau sous-endocardique et persistance des récessus intertrabéculaires qui communiquent avec la cavité ventriculaire gauche. Une atteinte ventriculaire droite est associée dans environ 40 % des cas.

### CMD au cours des maladies neuromusculaires

Les dystrophies musculaires de Duchenne ou d'Emery-Dreifuss, la dystrophie myotonique, les myopathies de Steinert, l'ataxie de Friedrich se compliquent volontiers d'atteinte myocardique et une échocardiographie doit être régulièrement réalisée chez ces patients. Rarement, l'atteinte cardiaque est au devant de la scène clinique, mais devant un tableau de CMD, il faut savoir rechercher des signes d'atteinte musculaire périphérique. Le diagnostic est alors réalisé grâce à la biopsie musculaire.

Les gènes identifiés actuellement ne sont probablement impliqués que dans une petite partie des CMD familiales. D'autres gènes restent à identifier. Ainsi, l'étiopathogénie des CMD monogéniques demeure encore en partie obscure et en pratique, une enquête génétique est encore rarement réalisée.

**Tableau 2.**

Principales étiologies des cardiomyopathies dilatées non génétiques.

Myocardites infectieuses	Virales : entérovirus, coxsackie, adénovirus, parvovirus, cytomégalo virus, VIH, Epstein-Bar virus, virus de l'hépatite C, herpesvirus ... Parasitaires : trypanosomiase (maladie de Chagas), toxoplasmose, etc. Bactériennes : streptocoque, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , maladie de Lyme, etc.
Myocardites toxiques	Alcool (cause ou facteur adjuvant) Antimitotiques : anthracyclines, cyclophosphamide, trastuzumab, paclitaxel, imatinib, etc. Radique Autres causes iatrogènes : antiviraux, antidépresseurs tricycliques, chloroquine, phénothiazine, lithium Autres : cocaïne, dépôts de métaux (cobalt, mercure, plomb, etc.)
Myocardites inflammatoires	Maladies de système : lupus érythémateux disséminé, maladie de Churg et Strauss, sclérodémie, granulomatoses (sarcoïdose) Myocardite auto-immune Myocardite à cellules géantes Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse
Cardiomyopathie du péri-partum	
Maladies infiltratives	Hémochromatose, amylose
Maladies endocriniennes	Dysthyroïdies, acromégalie, phéochromocytome, hypoparathyroïdie, syndrome de Cushing
Troubles hydroélectriques	Hypocalcémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie
Déficit nutritionnel	Thiamine, sélénium, carnitine
Tachycardiomyopathies	Tachycardie supraventriculaire (fibrillation atriale, flutter) si réversible Extrasystolie ventriculaire très fréquente, si réversible
Autres causes	Obésité, diabète, insuffisance rénale terminale (diagnostic d'exclusion)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

### Formes sporadiques

Les formes sporadiques de CMD constituent la majorité des cas, environ 70 %. La maladie est alors considérée comme multifactorielle mais une composante génétique demeure possible.

Deux modalités de participation génétique peuvent être envisagées. Il peut s'agir d'une mutation de novo, expliquant l'absence d'antécédents familiaux, d'un gène codant une protéine cardiaque comme l'actine cardiaque. Le plus souvent cependant, la participation génétique est au second plan, faisant alors intervenir des gènes de susceptibilité, qui représentent des facteurs de risque de développer la maladie, ou des gènes modificateurs, qui modulent l'évolution et la sévérité de la maladie lorsqu'elle est apparue.

Le diagnostic de CMD idiopathique, familiale ou sporadique, ne peut être retenu qu'après exclusions des formes liées à une étiologie précise, décrites dans le [Tableau 2](#).

### Causes infectieuses

Toutes les myocardites infectieuses peuvent évoluer vers une CMD. Dans les pays occidentaux, les infections virales, notamment à entérovirus, adénovirus et parvovirus [10, 16],



prédominant alors que dans les pays du sud, les étiologies parasitaires sont les plus fréquentes. La responsabilité de l'infection est évidente dans la genèse d'une CMD lorsque la dysfonction systolique apparaît au cours ou au décours d'une myocardite aiguë dont le diagnostic a été simplifié par l'apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). L'évolution d'une myocardite aiguë vers une CMD est rapportée avec une fréquence très variable allant de 7 % à 52 % des cas. Les examens sérologiques peuvent alors mettre en évidence une séroconversion. Cependant, un délai de plusieurs mois ou années peut s'écouler entre la maladie infectieuse aiguë et l'apparition d'une CMD qui peut alors être due, soit à une infection virale chronique et persistante au niveau myocardique, soit à une réaction auto-immune secondaire à l'agression virale initiale. La réalisation d'une biopsie myocardique éventuellement guidée par les données de l'IRM peut alors être utile, permettant de rechercher des signes histologiques de myocardite, dont la fréquence est d'autant plus importante que la biopsie est faite plus précocement par rapport au début de la maladie [17], et l'agent viral grâce aux techniques de biologie moléculaire. Ainsi, environ 12 % des patients se présentant avec une CMD moins de 6 mois après le début des signes d'insuffisance cardiaque présentent une myocardite sur la biopsie. Du génome viral a également été retrouvé par *polymerase chain reaction* (PCR) ou hybridation dans des biopsies myocardiques de patients atteints de CMD, avec une fréquence variable, pouvant atteindre jusqu'à 67 % des cas dans certaines séries [18], mais dans d'autres n'étant pas significativement différente de celle des témoins. Quant aux anticorps sériques anticossackie ou antientérovirus, s'ils sont plus souvent retrouvés chez les patients présentant une CMD que chez les témoins, leur existence seule ne permet pas de diagnostic formel.

### Causes toxiques

Une intoxication alcoolique chronique et massive est fréquemment retrouvée en France chez les patients présentant une CMD sans que l'on puisse encore affirmer s'il s'agit de la cause de la maladie ou d'un simple facteur adjuvant. Les effets toxiques de l'alcool sur la synthèse des acides gras éthylisters avec altération de la phosphorylation oxydative mitochondriale et un déficit en thiamine ont été incriminés. Quoi qu'il en soit, l'obtention d'un sevrage peut s'accompagner parfois de la régression de la CMD [19].

Les causes iatrogènes sont dominées par les effets secondaires cardiaques des antimitotiques [20]. À côté des anthracyclines et du cyclophosphamide (Endoxan®) dont le rôle reste majeur, les nouveaux antimitotiques comme le trastuzumab (Herceptin®), le paclitaxel (Taxol®), l'imatinib (Glivec®), sont de plus en plus fréquemment en cause. Si la dysfonction systolique apparaît le plus souvent au décours du traitement et est mise en évidence grâce à la surveillance régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et peut alors être transitoire, une CMD peut également apparaître des années après la fin de cette thérapie, notamment avec les anthracyclines, comme cela peut être aussi le cas après une radiothérapie médiastinale.

### Causes inflammatoires

À côté des rares cas où la CMD complique une maladie de système, essentiellement le lupus érythémateux disséminé, une étiologie immunitaire pourrait également intervenir dans la genèse des CMD. L'existence d'autoanticorps circulants, « anticœur », est en effet retrouvée chez 30 % à 40 % des patients porteurs de CMD [21]. Les principaux autoantigènes retrouvés sont les chaînes lourdes alpha et bêta de la myosine, la tropoline I, des antigènes mitochondriaux, les bêta-1-récepteurs adrénergiques, les récepteurs muscariniques M<sub>2</sub> et la Na-K-ATPase [17]. Les anticorps dirigés contre ces trois derniers antigènes pourraient favoriser la survenue de troubles du rythme ventriculaire ou auriculaire [22]. La présence de ces anticorps peut précéder l'apparition des symptômes cliniques et ils peuvent être retrouvés chez des apparentés de patients porteurs de CMD, constituant alors un facteur de risque d'apparition de la maladie [21]. Il est néanmoins peu probable que ces autoanticorps « anticœur » soient

directement responsables des lésions myocardiques qui sont plutôt secondaires à l'action de lymphocytes T. Des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire ont également été rapportées chez des patients atteints de CMD. Récemment, les techniques de génomique fonctionnelle ont permis de confirmer l'implication des processus immunologiques dans l'étiopathogénie des CMD [23, 24], notamment celles secondaires à une myocardite [22].

En effet, origines immunitaires et virales peuvent coexister, une agression virale pouvant déclencher une maladie auto-immune en rompant la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de certains antigènes myocardiques. De même, origines dysimmunitaires et génétiques ne s'excluent pas, un terrain génétiquement prédisposé pouvant favoriser l'apparition de la maladie auto-immune [25].

La cardiomyopathie du péri-partum peut être rapprochée des myocardites inflammatoires bien que son origine apparaisse multifactorielle avec comme facteurs de risque potentiels, l'âge avancé, la multiparité, la couleur noire. Le stress oxydatif associé à la grossesse pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie, en étant à l'origine, au niveau du myocyte via la cathepsine D et des métalloprotéases, du clivage de la prolactine en un fragment toxique, la vaso-inhibine, antiangiogénique, proapoptotique et pro-inflammatoire [26].

### Autres causes

**Maladies infiltratives.** Là encore, les progrès de l'IRM ont amélioré le diagnostic des maladies infiltratives devant une CMD, l'aspect du tissu amyloïde au sein du myocarde étant caractéristique. De plus, si le diagnostic histologique n'a pu être porté sur l'analyse de pièces extracardiaques, les données de l'IRM peuvent guider la biopsie endomyocardique.

**Déficits nutritionnels.** À côté de déficits nutritionnels spécifiques mais rares comme le bériberi, dû à une carence en thiamine (vitamine B<sub>1</sub>), la maladie du Keshan, due à une déficience en sélénium qui prévient les dégâts oxydatifs cellulaires, observée en Asie, le kwashiorkor, on a incriminé en tant que facteur favorisant des CMD la malnutrition générale ou la déficience protidique sévissant dans certaines régions du tiers-monde, mais que l'on peut également rencontrer en France, notamment chez les patients atteints d'anorexie mentale.

**Tachycardiomyopathies.** Un trouble du rythme supraventriculaire rapide et prolongé, non ressenti par le patient, peut s'accompagner d'une CMD. Le diagnostic de tachycardiomyopathie ne pourra être porté qu'a posteriori devant la normalisation de la fonction systolique et de la dilatation ventriculaire gauche après retour en rythme sinusal. De manière similaire, une extrasystolie ventriculaire particulièrement fréquente peut être en cause, le tableau de CMD régressant après disparition des extrasystoles, notamment après ablation par radiofréquence du foyer ectopique [27].

**Cardiopathie de l'obèse.** Il s'agit d'une forme frontière de CMD où la dysfonction ventriculaire gauche est d'origine multifactorielle, liée à la surcharge volumétrique générée indirectement par l'obésité, mais également à une atteinte myocardique directe par un processus de lipotoxicité [28]. En effet, l'accumulation de lipide au niveau des cardiomyocytes favorisée par la lipoprotéine O [29] peut aboutir à une lipopoptose, cette perte cellulaire aboutissant à l'altération de la fonction contractile. L'augmentation permanente de l'obésité dans les pays occidentaux est ainsi une des causes de la progression de l'insuffisance cardiaque, chaque majoration d'une unité de l'indice de masse corporelle étant associée à un doublement du risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque [30].

**Diabète et insuffisance rénale terminale.** Le diabète et l'insuffisance rénale terminale peuvent se compliquer de CMD. Leur responsabilité dans la genèse de l'atteinte myocardique ne peut être établie qu'après exclusion des autres étiologies de dysfonction systolique fréquemment associée à ces maladies, hypertension artérielle et coronaropathie notamment. Une toxicité myocardique directe du diabète et de l'hyperurémie a cependant pu être mise en évidence.

## ■ Anatomopathologie et génomique

L'examen macroscopique révèle une dilatation des cavités cardiaques, surtout celle du ventricule gauche, avec un amincissement des parois, bien que l'on puisse observer au début de la maladie des épaisseurs de parois normales ou modérément hypertrophiées. Les valves sont normales mais les anneaux auriculoventriculaires dilatés. Il peut exister des thrombi intracavitaires. Les artères coronaires sont le plus souvent normales mais la présence de sténoses inférieures à 50 % autorise le diagnostic de CMD.

L'examen microscopique objective des plages de fibrose interstitielle et périvasculaire d'étendue variable et parfois de petites plages de nécrose ou d'infiltrations cellulaires avec des myocytes de taille très variable, aucune lésion n'étant spécifique. Les techniques de génomique fonctionnelle permettant l'analyse du transcriptome retrouve, au niveau du ventricule gauche de patients atteints de CMD, 625 gènes *up-régulés* et 636 gènes *down-régulés* [31], démontrant l'importance dans cette maladie des processus apoptotiques, des anomalies du métabolisme énergétique, notamment une altération de la phosphorylation oxydative mitochondriale, et du maintien de l'intégrité structurelle cellulaire. Ces techniques soulignent également l'implication des processus immunologiques dans la physiopathologie des CMD [23, 24].

## ■ Physiopathologie

Le trouble physiopathologique initial fondamental est une atteinte de la fonction contractile ventriculaire, associée à une dilatation ventriculaire progressivement croissante, permettant souvent longtemps dans cette maladie le maintien d'un volume d'éjection systolique suffisant, avant que n'apparaisse une diminution du débit cardiaque et un défaut de compliance ventriculaire gauche responsable des signes congestifs d'amont. Comme dans toute insuffisance cardiaque systolique, l'activation des systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs, système sympathique et système rénine-angiotensine-aldostérone particulièrement, joue un rôle essentiel, permettant le maintien d'un débit cardiaque adapté au prix d'une aggravation de l'atteinte myocardique. L'insuffisance mitrale fonctionnelle est très fréquente au cours des CMD, 60 % des patients présentant une fuite mitrale de grade supérieur ou égal à 2 [32]. Elle est liée à la fois à la dilatation de l'anneau, aggravée par la dilatation auriculaire gauche [32], et aux anomalies de l'appareil sous-valvulaire, notamment la tension des valves mitrales par les cordages du fait de l'éloignement des piliers secondaire à la dilatation cavitaire. Elle a un rôle physiopathologique non négligeable. En effet, elle s'aggrave lors de l'exercice et son importance est alors reliée à la sévérité de l'intolérance à l'effort [33].

Une diminution du flux de réserve coronaire, secondaire à une diminution de la densité capillaire myocardique [34], intervient également dans la physiopathologie des CMD, et possède une valeur pronostique négative [35]. Quant à la dysfonction ventriculaire droite éventuellement associée, en cas d'insuffisance cardiaque, elle ne semble pas spécifique de la CMD [36].

## ■ Diagnostic et enquête familiale

Le diagnostic de CMD se fait le plus souvent par élimination, en dehors des formes secondaires à une étiologie précise déjà connue avant l'apparition de la cardiomyopathie, comme dans les cas survenant au cours de la surveillance d'une chimiothérapie ou chez un patient porteur d'une myopathie squelettique, ou des formes familiales dont le diagnostic a déjà été porté chez un apparenté.

## Diagnostic positif

Deux avenues diagnostiques existent. Classiquement, la CMD est mise en évidence tardivement devant un tableau d'insuffisance cardiaque congestive, survenant le plus souvent entre 30 et 50 ans, dont les signes fonctionnels et cliniques n'ont rien de spécifique, en dehors du fait qu'elle est en général d'apparition progressive. Actuellement, le diagnostic est souvent plus précoce, du moins dans les formes familiales, réalisé au cours de l'enquête cardiologique chez les apparentés.

Les signes fonctionnels et cliniques, quand ils sont présents, sont souvent caricaturaux. L'insuffisance cardiaque est le plus souvent globale, soit du fait de l'importance de la rétention hydrosodée, soit de la défaillance ventriculaire droite souvent associée. Si elle survient habituellement de façon progressive, elle peut également apparaître de manière aiguë, notamment dans les formes secondaires, comme après une myocardite ou dans la cardiomyopathie du péri-partum. À l'examen clinique, la dilatation ventriculaire gauche importante est à l'origine de la perception aisée d'un bruit de galop protodiastolique associé fréquemment à un souffle systolique peu intense d'insuffisance auriculoventriculaire fonctionnelle.

La détermination des taux plasmatiques de peptides natriurétiques est peu utile. En effet, en phase aiguë de décompensation, devant une dyspnée aiguë, leur élévation au-delà des valeurs seuils classiques ne vient que confirmer un diagnostic le plus souvent évident. Surtout ils se sont révélés impropres, du fait d'un manque de sensibilité et de spécificité, au dépistage des CMD familiales ou secondaires chez des patients à risque asymptomatiques et au diagnostic des formes paucisymptomatiques.

La radiographie thoracique garde elle tout son intérêt, la présence d'une volumineuse cardiomégalie, liée à la dilatation cavitaire, étant un élément d'orientation vers le diagnostic d'une CMD.

L'électrocardiogramme, s'il est exceptionnellement normal, ne présente pas d'anomalie spécifique. En effet, si le plus souvent il objective un aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche, un microvoltage est également possible ; de plus, des ondes Q de pseudonécrose peuvent être retrouvées. Les troubles conductifs intraventriculaires gauches sont particulièrement fréquents ; 25 % des patients atteints de CMD en stade 1 ou 2 de la New York Heart Association (NYHA) présentent un bloc de branche gauche [37].

L'échocardiographie est l'examen clé, permettant de mettre en évidence les deux principales anomalies des CMD, la dilatation ventriculaire gauche (volume télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm/m<sup>2</sup>) et l'altération de la fonction systolique (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 %), secondaire à une altération diffuse et homogène de la cinétique pariétale. Elle recherche une atteinte ventriculaire droite, éventuellement associée. Elle approche, grâce aux techniques Doppler, l'état des pressions de remplissage ventriculaire gauche, quantifie l'importance des fuites auriculoventriculaires et estime le niveau des pressions artérielles pulmonaires. Les nouvelles techniques, notamment l'échocardiographie tridimensionnelle et l'étude de la déformation (*strain*), permettent une définition plus précise tant des anomalies morphologiques que fonctionnelles et ainsi une détection précoce des dysfonctions ventriculaires gauches. Une échocardiographie d'effort peut compléter ces données, renseignant sur la réserve inotrope et l'éventuelle aggravation de l'insuffisance mitrale à l'exercice, deux facteurs reliés au pronostic [38].

Les nouvelles techniques de radiologie cardiaque sont d'un apport considérable, ayant supplanté les méthodes d'exploration isotopique, seule la ventriculographie isotopique qui permet une détermination fiable et reproductible de la fraction d'éjection ventriculaire gauche demeurant utile. L'IRM fournit en effet une information fonctionnelle de qualité et surtout autorise une approche anatomique du myocarde. L'analyse des séquences tardives après injection de gadolinium permet d'isoler des zones de défaut de clairance du produit de contraste, correspondant en phase aiguë à des zones d'œdème et en phase chronique à des zones de fibrose.

L'exploration cardiopulmonaire à l'effort, grâce à la détermination du pic de consommation en oxygène, et le test de marche de 6 minutes permettent une quantification fiable et reproductible de la gêne à l'effort.

Le cathétérisme cardiaque droit, qui en cas d'hypertension artérielle pulmonaire détermine son mécanisme pré- ou postcapillaire, et des biopsies endomyocardiques ventriculaires droites, à la recherche d'éléments étiologiques spécifiques, ne sont pas systématiquement réalisés.

## Diagnostic différentiel

Le diagnostic de CMD exclut les dysfonctions systoliques ventriculaires gauches d'origine ischémique ou secondaires à une surcharge barométrique ou volumétrique ventriculaire gauche comme c'est le cas au cours de l'hypertension artérielle, des valvulopathies et des cardiopathies congénitales.

La recherche d'une maladie coronarienne doit être systématique car pouvant bénéficier d'une revascularisation. En effet, environ 15 % des insuffisances cardiaques ischémiques correspondant à des lésions multitrunculaires sont silencieux. L'absence de facteurs de risque athérogènes est un élément d'orientation. L'échocardiographie peut évoquer une participation coronarienne. Mais il ne faut pas tenir compte des hypokinésies ou des dyskinésies localisées, de nombreux patients porteurs de CMD ayant des akinésies simulant les séquelles d'un infarctus du myocarde. Les seules anomalies échocardiographiques indiscutablement d'origine ischémique sont l'anévrysme ventriculaire et l'aminçissement acinétique hyperéchogène d'un ou de plusieurs segments. Jusqu'à ces dernières années, la pratique d'une coronarographie était le plus souvent nécessaire, les examens non invasifs de dépistage de l'ischémie myocardique étant d'interprétation délicate en présence d'une CMD avec de nombreux faux positifs (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, échocardiographie de stress). Classiquement, l'existence d'une sténose coronaire supérieure ou égale à 50 % éliminait le diagnostic de CMD, bien qu'il ne soit pas exceptionnel que deux étiologies soient présentes, notamment si l'atteinte coronarienne n'explique pas l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche. Actuellement, l'angioscanner coronaire permet de se passer, chez les sujets jeunes à faible risque d'athérosclérose, de la coronarographie, grâce à son excellente valeur prédictive négative. Ainsi, la réalisation conjointe, chez 61 patients présentant une cardiopathie dilatée d'origine non connue, d'un angioscanner et d'une coronarographie conventionnelle a confirmé la valeur de cet examen non invasif dans la détection des sténoses coronaires supérieures à 50 % avec une sensibilité de 99 % et une spécificité de 96 % [39]. Mais c'est l'IRM de stress avec injection de gadolinium qui tend à devenir l'examen clé chez un patient porteur d'une CMD, affirmant ou éliminant l'existence de séquelle de nécrose myocardique, recherchant une ischémie myocardique et différenciant, en fonction de leur localisation, l'origine des plaques de fibrose.

La distinction entre CMD et cardiopathie hypertensive peut être difficile si l'hypertension artérielle est méconnue et négligée. Un niveau tensionnel relativement élevé, avec une systolique entre 140 et 160 mmHg, malgré une dysfonction systolique, et des parois ventriculaires gauches modérément augmentées d'épaisseur peuvent évoquer alors une origine hypertensive. Des formes frontalières avec les CMD existent cependant ; en effet, les raisons pour lesquelles face à une même élévation tensionnelle certains patients développent une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique avec dysfonction systolique, alors que chez la plupart l'hypertrophie est concentrique avec une fraction d'éjection préservée, restent encore imparfaitement élucidées.

Les valvulopathies ne posent en règle pas de problème diagnostique sauf s'il existe un manque de parallélisme entre leur importance et la sévérité de la dysfonction systolique. Seules les insuffisances mitrales peuvent poser le problème délicat de déterminer la responsabilité de la valvulopathie dans le développement ou l'aggravation de la cardiopathie et donc de l'intérêt de la correction chirurgicale.

## Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique étiologique est orientée par les circonstances de survenue de la CMD et l'interrogatoire. Parfois ce diagnostic est évident si la CMD survient au décours d'une chimiothérapie ou en péri-partum. Mais souvent il n'est pas possible de retrouver une étiologie et le diagnostic retenu est une forme idiopathique qui reste un diagnostic d'exclusion.

L'interrogatoire est un temps essentiel. Il apprécie d'abord les antécédents familiaux en recherchant chez les apparentés des cas de cardiomyopathie ou d'insuffisance cardiaque, de myopathies, mais aussi des antécédents précoces de mort subite ou d'implantation de stimulateur cardiaque. Si nécessaire un arbre généalogique est construit, de façon à déterminer la part génétique de la maladie et approcher son mode de transmission. Il s'intéresse ensuite aux antécédents personnels du patient, récents (grossesse, myocardite, etc.) ou plus anciens (chimiothérapie, radiothérapie médiastinale, dysthyroïdie, myopathie, maladie de surcharge, etc.). Quand le patient a été mis en confiance, il porte sur le mode de vie, consommation d'alcool appréciant sa quantité et sa durée, prises de toxiques, etc. Enfin, il recherche des signes fonctionnels pouvant orienter vers une maladie spécifique (myalgies, faiblesse musculaire, arthralgies, etc.).

L'examen clinique doit être complet, recherchant en particulier des complications d'un éthylisme, hépatomégalie à bord tranchant, angiomes stellaires, des anomalies musculaires, comme une hypotrophie, etc. L'électrocardiogramme recherche un trouble conducteur auriculoventriculaire, pouvant orienter vers certains types de forme familiale, un trouble du rythme supraventriculaire, pouvant suggérer l'existence d'une cardiomyopathie rythmique, un microvoltage, fréquent dans certaines maladies de surcharge. Quant au cliché thoracique, il n'apporte qu'exceptionnellement un élément spécifique.

Le bilan biologique comporte systématiquement un bilan inflammatoire, vitesse de sédimentation (VS), *C reactive protein* (CRP), une numération-formule sanguine avec comptage des éosinophiles, un dosage des CPK, élevées dans certaines formes génétiques, de la vitamine B<sub>1</sub>, de la *thyroid stimulating hormone* (TSH), de la calcémie, du fer sérique et de la ferritine. En fonction des données de l'interrogatoire et de la clinique, il est complété par un bilan auto-immun, notamment si l'on suspecte un lupus érythémateux disséminé, et des sérologies infectieuses, qui ne doivent pas être systématiques et exhaustives mais orientées, à la recherche notamment d'une infection chronique active nécessitant un traitement spécifique, sauf au cas où la CMD apparaît de manière subaiguë dans les suites d'une myocardite, le bilan sérologique devant alors être complet, les titres d'anticorps nettement élevés ou la présence d'immunoglobulines M (IgM) signant une infection récente. Un bilan endocrinien et/ou nutritionnel, pouvant comporter le dosage de la préalbumine, du sélénium, de la carnitine peut également être nécessaire. Quant au bilan génétique, réalisé à partir d'un simple prélèvement sanguin, il n'est demandé qu'en présence d'une atteinte familiale connue ou retrouvée à l'interrogatoire. La recherche peut porter sur les gènes connus ou sur de nouveaux gènes en fonction du nombre de sujets atteints dans une même famille ; les mutations étant très variables d'une famille à l'autre [40]. Le rendement de l'analyse génétique est faible, une mutation n'étant retrouvée que dans environ 20 % des formes familiales. Ainsi, la réalisation technique étant difficile, le coût élevé et l'apport discutable, le diagnostic d'une cardiomyopathie génétique ne nécessitant habituellement pas de preuve moléculaire, ce bilan génétique est en pratique encore rarement réalisé [5]. De plus, la mise en évidence d'une mutation n'implique pas obligatoirement sa responsabilité, du moins exclusive, dans la genèse de la CMD [12]. Cependant, dans les formes familiales ou sporadiques présentant un phénotype particulier, comme un trouble conducteur, il est intéressant de rechercher une mutation de certains gènes, comme celui de la lamine, dont la mise en évidence peut modifier la stratégie thérapeutique.

L'échocardiographie-Doppler peut orienter vers une étiologie secondaire comme une amylose ou une non-compaction du



ventricule gauche mais c'est l'IRM qui est l'examen morphologique le plus contributif dans le cadre du bilan étiologique, en distinguant les séquelles inflammatoires des myocardites, en retrouvant une stase sous-endocardique et circonférentielle du gadolinium dans l'amylose ou en visualisant les logettes d'une non-compaction du ventricule gauche.

La biopsie myocardique n'est que rarement réalisée en dehors de certains centres spécialisés. Elle n'est pas dénuée de risque, le plus sévère étant la perforation cardiaque pouvant se compliquer de tamponnade, et implique un laboratoire d'anatomopathologie performant en pathologies cardiaques. Elle peut mettre en évidence, le plus souvent dans les formes subaiguës, une participation inflammatoire, pouvant orienter vers un traitement spécifique comme la myocardite à cellules géantes et la myocardite à éosinophile. Dans certaines séries, des processus inflammatoires myocardiques sont ainsi retrouvés chez 40 % à 50 % des patients [41]. La recherche du génome viral est également possible, focalisée sur les virus cardiotropes comme les entérovirus, les adénovirus, les parvovirus et l'herpesvirus [16]. La persistance au niveau du myocarde du génome des entérovirus ou des adénovirus est retrouvée selon des séries chez 5 % à 15 % des patients présentant une CMD [41]. Elle peut également permettre le diagnostic de formes secondaires, comme une amylose, en cas d'atteinte cardiaque isolée. Son développement permettrait une amélioration du diagnostic étiologique des CMD [42], d'autant plus que sa réalisation peut être maintenant guidée par les données de l'IRM [43]. Ainsi, les dernières recommandations des sociétés savantes préconisent la réalisation d'une biopsie myocardique dans le bilan étiologique des CMD compliquées d'insuffisance cardiaque d'apparition récente et de cause inconnue [44].

L'évolution clinique sous traitement spécifique confirme parfois le diagnostic étiologique a posteriori, comme c'est le cas pour les cardiomyopathies rythmiques, dont le diagnostic requiert une récupération totale de la fonction systolique après retour et maintien du rythme sinusal, et de la cardiomyopathie alcoolique, où le sevrage doit conduire à une normalisation de l'état ventriculaire gauche, pour confirmer le rôle causal de l'éthylisme.

## Enquête familiale chez les apparentés

Le diagnostic d'une CMD, si elle n'est pas secondaire à une étiologie non génétique précise, nécessite la réalisation d'une enquête familiale minimale, l'identification précoce d'une atteinte myocardique chez un apparenté permettant de débiter un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion dont on sait qu'il réduit la progression de la maladie. De plus, elle peut permettre, en mettant en évidence chez un apparenté un phénotype cardiaque particulier, comme une cardiomyopathie hypertrophique, une dysplasie ventriculaire droite arythmogène, une non-compaction du ventricule gauche, de redresser le diagnostic étiologique d'une forme évoluée de ce type de cardiomyopathie que l'on pensait idiopathique. Cette enquête réalisée chez les apparentés du premier degré (parents, frères et sœurs, enfants) doit comporter un interrogatoire, un examen clinique, un électrocardiogramme et une échocardiographie. Le diagnostic repose, chez les apparentés, sur des critères essentiellement échocardiographiques, nécessitant la présence soit de deux critères majeurs, dilatation cavitaire ventriculaire gauche supérieure à 117 % de la valeur théorique fixée par la formule de Henry, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 % et/ou fraction de raccourcissement petit axe inférieure à 25 %, soit de trois critères mineurs échocardiographiques, identiques aux précédents mais avec des seuils différents (seuils respectifs de 112 %, 50 % et/ou 28 %) auxquels est associée la présence d'un épanchement péricardique, ou électrocardiographiques, bloc auriculoventriculaire du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré, bloc de branche ou arythmies inexpliquées [2, 43]. Du fait de la pénétrance liée à l'âge, la normalité du bilan initial ne permet pas d'exclure la possibilité d'une expression cardiaque ultérieure chez les apparentés les plus jeunes, ce qui justifie chez eux la poursuite d'une surveillance cardiologique prolongée, tous les 2 à 4 ans avec réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie, jusqu'à l'âge où la pénétrance est considérée

comme complète, 50 ans environ. Quant à la réalisation d'un test génétique moléculaire, elle est conditionnée par sa faisabilité technique, liée à la connaissance du gène et de la mutation responsable de la maladie, et sa pertinence diagnostique ou pronostique. La pratique du test génétique doit s'entourer des précautions nécessaires pour préserver le sujet de répercussions négatives éventuelles et être réalisée au mieux au sein d'une équipe pluridisciplinaire [45]. Quand la mutation est identifiée chez le cas index d'une famille, un test génétique prédictif peut être proposé aux apparentés ayant un bilan cardiologique normal pour déterminer leur statut génétique, notamment en cas de formes à transmission autosomique dominante. En l'absence de mutation, la surveillance cardiologique devient inutile et le risque de transmission aux descendants nul, alors que chez les apparentés porteurs de la mutation, la surveillance cardiologique doit se poursuivre.

## ■ Évolution et facteurs pronostiques

Au début de la maladie, de nombreux patients sont peu symptomatiques et la progression de l'atteinte est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, sans que des facteurs de progression n'aient pu être identifiés. Dès l'aggravation des symptômes, le pronostic s'assombrit rapidement, surtout en cas de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation. Cependant, un nombre croissant de patients améliorent leur fonction ventriculaire gauche spontanément ou sous l'effet du traitement, certains pouvant même récupérer complètement [46].

La mortalité est élevée, classiquement de 50 % à 5 ans après le diagnostic de la maladie, soit par insuffisance cardiaque réfractaire, soit par mort subite due le plus souvent à un trouble du rythme ventriculaire. L'évolution peut se compliquer d'embolie systémique à point de départ cardiaque. Grâce aux progrès du traitement médical (inhibiteurs du système rénine-angiotensine et bêtabloquants) et du fait de la découverte plus précoce de la maladie, le pronostic des CMD s'est amélioré ces 20 dernières années [47], le taux de survie à 5 ans pouvant maintenant atteindre 80 % [48].

La gravité de la maladie et le fait que les CMD surviennent volontiers chez des sujets encore jeunes expliquent que cette maladie reste la première indication de transplantation cardiaque, justifiant la détermination de facteurs pronostiques.

Si les CMD partagent avec les autres causes d'insuffisance cardiaque les mêmes facteurs pronostiques, comme l'âge, la classe fonctionnelle de la NYHA, la dilatation ventriculaire gauche, la fraction d'éjection ventriculaire gauche [48], la valeur des concentrations plasmatiques de sortie des peptides natriurétiques après une hospitalisation pour décompensation cardiaque [49], les données de la scintigraphie à méta-iodobenzylguanidine [50], certains paramètres peuvent être plus spécifiques des CMD. En échocardiographie, un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche supérieur à 70 mm, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 20 %, une insuffisance mitrale fonctionnelle sévère [51], une dilatation de l'oreillette gauche supérieure à 45 mm, une dilatation ventriculaire droite, un profil transmitral restrictif et un ratio E/Ea supérieur à 15 sont de mauvais pronostic. À l'exploration cardiopulmonaire à l'effort, le pic VO<sub>2</sub> inférieur à 10 ml kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> sous bêtabloquants est le plus puissant index pronostique. En IRM, l'existence d'une stase de gadolinium de localisation intramyocardique, suggérant la présence de fibrose, retrouvée dans environ 40 % des cas [52, 53], est associée à une augmentation du risque rythmique [54].

Enfin dans les formes familiales, la nature du gène ou de la mutation en cause peut conditionner la survenue de complications. Les patients porteurs de mutation du gène *LMNA*, codant les lamines A/C, ont un risque particulier de troubles conductifs sévères, d'arythmies ventriculaires et donc de mort subite [14]. Ainsi, dans l'avenir, les tests génétiques pourraient permettre de mieux stratifier le pronostic.

Quant à la stratification du risque rythmique au cours des CMD, elle s'avère particulièrement délicate malgré la

fréquence élevée d'événements rythmiques et de mort subite. Comme pour les cardiopathies ischémiques, c'est la diminution de la fraction d'éjection qui possède la plus forte valeur pronostique [55]. L'utilisation de paramètres électrocardiographiques, issus de l'électrocardiogramme standard (intervalle QT, dispersion du QT) ou de l'électrocardiogramme-Holter (arythmies ventriculaires, variabilité sinusale) ne permet pas de prédire le risque rythmique de ces patients [55, 56]. Seule l'étude de la dynamique de la repolarisation ventriculaire à l'électrocardiogramme-Holter (pente de la relation QT/RR) permettrait de prédire le risque rythmique au cours des CMD [57], comme chez tous les patients présentant une insuffisance cardiaque [58]. Pour les sociétés savantes, seule la valeur de la fraction d'éjection inférieure ou égale à 35 %, quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance cardiaque, doit conduire à discuter la mise en place d'un défibrillateur [59].

## ■ Formes cliniques

Elles sont évolutives et étiologiques.

### Formes évolutives

#### Formes d'évolution aiguë

Dans certains cas, la CMD se révèle brutalement par une insuffisance cardiaque aiguë d'évolution rapidement défavorable avec possibilité de choc cardiogénique. L'échocardiographie retrouve alors une dysfonction systolique d'emblée sévère alors que la dilatation du ventricule gauche est peu marquée. Certaines étiologies sont alors plus volontiers en cause, comme la cardiomyopathie du péri-partum, qui était naguère à l'origine d'une mortalité maternelle de près de 50 %, et les myocardites infectieuses, dont certaines formes, souvent chez des sujets jeunes, peuvent être dramatiques, conduisant rapidement à une insuffisance cardiaque réfractaire, fatale en l'absence d'assistance circulatoire et/ou de greffe en urgence. Bien que le diagnostic étiologique de myocardite soit maintenant réalisé par l'IRM, la réalisation d'une biopsie myocardique doit se discuter, permettant seule de révéler certaines pathologies spécifiques comme la myocardite à cellules géantes ou d'autres myocardites non infectieuses justifiant d'un traitement particulier.

#### Formes régressives

La recherche des facteurs pouvant être à l'origine d'une dysfonction ventriculaire gauche potentiellement réversible est essentielle car la correction de ces facteurs s'impose alors. À côté de la durée du QRS et la pression artérielle systolique, l'étiologie de la cardiopathie joue un rôle essentiel [46]. De nombreux mécanismes étiologiques peuvent en effet aboutir à une altération réversible de la fonction contractile myocardique au cours des CMD. Il peut s'agir d'une toxicité myocardique directe, comme celle générée par les médicaments cytotoxiques, notamment le trastuzumab (Herceptin®) qui est fréquemment à l'origine d'une altération de la fonction contractile réversible à son arrêt, d'anomalies carentielles, comme un déficit en sélénium, de la mise en jeu de réactions cellulaires myotoxiques au cours d'une infection ou d'une inflammation, comme une myocardite, ou encore du remodelage myocytaire induit par les tachycardies au cours des tachycardiomyopathies. Ces dernières cardiomyopathies rythmiques sont définies comme une altération de la fonction contractile du myocarde secondaire à un trouble du rythme, complètement réversible après restauration du rythme sinusal. Elles peuvent être secondaires à tout trouble du rythme rapide et prolongé ou incessant, qu'il soit d'origine supraventriculaire ou ventriculaire. Deux facteurs paraissent déterminants, le caractère rapide de la tachycardie et son ancienneté. Elles doivent être différenciées des autres CMD compliquées d'arythmies. La notion d'un bilan cardiaque récent normal peut orienter, mais seule la réversibilité complète de la dysfonction myocardique après restauration et maintien du rythme sinusal permet le diagnostic a posteriori. Cette récupération est en règle générale rapide, la fraction d'éjection se normalisant en 1 à 3 mois, alors que la régression de la

dilatation ventriculaire gauche est plus lente. Quant à l'existence d'une CMD d'origine purement éthylique, elle reste discutée même si la toxicité myocardique aiguë de l'alcool est établie et s'il existe une relation entre le degré de consommation alcoolique et la fréquence des CMD idiopathiques. Quoi qu'il en soit, le sevrage de l'intoxication s'impose et peut être associé à une régression partielle de la dysfonction ventriculaire.

## Formes étiologiques

### Cardiomyopathie du péri-partum

Cette CMD apparaît durant les dernières semaines de la grossesse ou les 6 mois suivant l'accouchement, sans cause identifiable et sans antécédent de cardiopathie. Son incidence est de 1/2 300 à 1/4 000 naissances vivantes dans les pays occidentaux mais est nettement plus élevée en Afrique subsaharienne [60]. Son évolution est très variable ; dans certains cas, elle progresse rapidement, souvent en quelques jours ou semaines, vers l'insuffisance cardiaque terminale avec une mortalité élevée, alors que dans d'autres cas la récupération peut être totale. Néanmoins, environ 40 % des patientes gardent une dysfonction ventriculaire qui peut s'aggraver progressivement, notamment en cas de grossesse itérative, et évoluer pour son propre compte. L'IRM à un stade précoce peut mettre en évidence des stigmates d'inflammation myocardique [61]. La présence et surtout la persistance à moyen terme de prise de contraste myocardique tardive constituerait un puissant facteur pronostique de la maladie, corrélée à l'absence de récupération fonctionnelle du ventricule gauche.

### Non-compaction du ventricule gauche

Cette cardiomyopathie congénitale peut devenir symptomatique à tout âge, les patients pouvant demeurer longtemps asymptomatiques. Son expression clinique est très variable mais elle se présente dans deux tiers des cas comme une insuffisance cardiaque systolique. Elle peut également être révélée par des arythmies atriales ou ventriculaires, une embolie systémique liée à la migration de thrombi intracavitaires. Son diagnostic est basé sur l'échocardiographie et l'IRM qui retrouvent l'association de trabéculations ventriculaires gauches multiples et de récessus intertrabéculaires dont le remplissage par le flux sanguin provient de la cavité ventriculaire gauche, donnant un aspect de myocarde sous-endocardique moins épais et compact, le rapport zone non compactée/zone compactée devant classiquement être supérieur à 2 [62]. Malgré la précision de l'échocardiographie qui peut être améliorée par l'utilisation de produit de contraste, le diagnostic n'est pas toujours aisé et a pu être fait en excès. Il faut se méfier des aspects frangés de l'endocarde, fréquemment observés au cours des pathologies acquises, en particulier en cas d'ischémie myocardique et des autres formes de CMD. L'ischémie organique ou fonctionnelle des couches sous-endocardiques, liée dans les CMD à l'augmentation de la contrainte pariétale et de la consommation myocardique en O<sub>2</sub>, ainsi que la dilatation cavitaire qui écarte les fibres sont à l'origine de cet aspect [62]. L'IRM précise au mieux les caractéristiques structurales des différentes zones myocardiques. Les critères actuellement retenus sont un rapport entre la partie non compactée et la partie compactée supérieur à 2,3 en diastole, avec une prédominance de la partie non compactée dans les régions apicales et latérales alors que les régions basale et septale sont en général épargnées [63]. De plus, cet examen différencie au mieux non-compaction et trabéculations normales et visualise d'éventuels thrombi. Son pronostic est réputé sombre une fois les symptômes apparus, notamment chez l'enfant [62], avec un risque accru de complications thromboemboliques et de mort subite. En fait, son pronostic paraît comparable à celui des autres formes de CMD chez l'adulte [64]. La découverte d'un cas doit conduire à la réalisation d'une échocardiographie chez les apparentés.

### Cardiomyopathies dilatées associées aux myopathies

L'atteinte cardiaque peut être la manifestation initiale et/ou dominante au cours des affections musculaires, révélant la



myopathie, et il faut alors penser à rechercher des signes cliniques de l'atteinte musculaire périphérique, doser les CPK et à réaliser une biopsie musculaire [65]. Si les mitochondriopathies et d'autres affections métaboliques plus rares, lipidose, glycogénose, peuvent s'accompagner de cardiomyopathie, c'est essentiellement les dystrophies musculaires qui sont en cause. La dystrophie myotonique de Steinert, la plus fréquente, de transmission autosomique dominante par mutation du gène de la protéine-kinase, qui est fréquemment compliquée de troubles de la conduction ou du rythme, est plus rarement associée à une CMD. Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, à transmission liée à l'X par mutation du gène de la dystrophine, sont très fréquemment à l'origine de CMD. Dans la maladie de Duchenne, qui débute vers 5 ans, la CMD est constante, à l'origine dans 40 % des cas du décès, survenant en règle générale vers 20-25 ans. Dans la maladie de Becker qui est plus rare et moins sévère, la CMD est très courante. La sévérité de la cardiomyopathie n'est pas corrélée à l'atteinte musculaire. Les femmes porteuses de la mutation hétérozygote peuvent développer la cardiopathie. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits précocement entre 10 et 13 ans avant l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche peuvent ralentir l'évolution de la cardiopathie au cours de la myopathie de Duchenne [66]. Des CMD peuvent également être associées aux sarcoglycanopathies et à la myopathie d'Emery-Dreifuss où le risque de mort subite par arythmie ventriculaire est très élevé.

## ■ Traitement

En l'absence le plus souvent de traitement étiologique, les mesures thérapeutiques, pharmacologiques ou non, à prendre devant une CMD sont communes au traitement de toute insuffisance cardiaque systolique, parfaitement codifiées par les recommandations des sociétés savantes [59]. Néanmoins certaines particularités thérapeutiques propres aux CMD méritent d'être soulignées.

### Particularités du traitement de l'insuffisance cardiaque

Les règles hygiénodététiques habituelles doivent être respectées, comportant notamment un régime hyposodé et la pratique d'une activité physique régulière, adaptée à chaque patient, intégrées dans le cadre d'une éducation thérapeutique. L'obtention d'une abstinence totale en alcool ne peut être que favorable, même en l'absence d'une consommation excessive avérée, du fait de l'action négative de l'alcool sur le myocarde au cours des CMD. Quant à l'apport calorique, il dépend de l'étiologie, la correction d'une dénutrition comme celle d'une obésité étant souhaitable.

### Traitement médicamenteux

Il n'est pas spécifique de la CMD, reposant sur le blocage des systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs, qui lutte contre le remodelage ventriculaire gauche et diminue la morbidité. L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone est indispensable, que les patients soient symptomatiques ou non, reposant en première intention sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 étant réservés aux patients intolérants aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou restant symptomatiques en stade II ou III de la NYHA sous ce dernier traitement. Chez les patients les plus sévères, le blocage de ce système doit être optimisé par la prescription d'un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, sous surveillance biologique stricte. Chez les patients symptomatiques, dès le stade II de la NYHA, un blocage du système nerveux sympathique s'impose par la mise sous bêtabloquants. Chez les patients porteurs de CMD asymptomatiques, en classe I, l'intérêt du traitement bêtabloquant reste discuté ; non recommandé en Europe [59], il l'est aux États-Unis, mais avec un faible niveau de preuve [67, 68]. Les diurétiques proximaux restent indispensables en présence de signes congestifs à posologie adaptée à la sévérité de la maladie. La digoxine, utilisée essentiellement chez les patients en fibrillation atriale pour ralentir la

fréquence ventriculaire, possède un rapport bénéfice/risque plus favorable au cours des CMD que dans les cardiopathies ischémiques ; en effet, au cours de l'étude DIG chez des patients en rythme sinusal atteints de CMD, elle améliore les symptômes, réduit la morbidité avec un effet net sur le risque d'hospitalisation, sans surmortalité. Son utilisation en rythme sinusal est cependant limitée aux patients en stade III ou IV et la posologie prescrite doit être modérée, pour obtenir des concentrations plasmatiques entre 0,5 et 0,9 ng/ml. Quant au traitement anticoagulant, il est nécessaire en cas de fibrillation atriale, de thrombus intracavitaire ou d'antécédents d'embolie systémique.

### Traitement électrique

Il occupe actuellement une place importante. La resynchronisation par stimulation cardiaque biventriculaire, réservée actuellement aux patients en stade III ou IV, demeurant symptomatiques malgré un traitement médical optimal, présentant un bloc de branche gauche ou du moins un allongement de la durée du QRS supérieur à 120 ms et une fraction d'éjection inférieure ou égale à 35 %, est particulièrement efficace au cours des CMD où l'anomalie de la contractilité ventriculaire est diffuse. Elle diminue les symptômes, améliore la capacité à l'effort, est associée à un remodelage ventriculaire gauche inverse, biologique [69] et anatomique, avec diminution des volumes ventriculaires gauches et d'une éventuelle fuite mitrale, et surtout réduit la morbidité. Dans les registres, le bénéfice à long terme de la resynchronisation apparaît supérieur dans les CMD que pour les autres causes d'insuffisance cardiaque, ischémiques ou valvulaires [70]. À la suite des études Defibrillation in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) [71] et Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) [72], selon les recommandations [59], un défibrillateur implantable est indiqué en prévention primaire chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %, en cas d'espérance de vie raisonnable. Ainsi, matériels de resynchronisation et de défibrillation sont le plus souvent associés au cours des CMD.

### Traitement chirurgical

Il fait essentiellement appel à la greffe cardiaque dont les CMD restent la première indication. En cas de myopathie squelettique associée, elle n'est envisageable qu'en cas d'atteintes musculaires et respiratoires modérées. Chez les patients les plus sévères, elle peut être précédée par la mise en place d'une assistance ventriculaire avant que l'ensemble des fonctions vitales ne se dégrade. La chirurgie valvulaire en cas d'insuffisance mitrale fonctionnelle importante était classiquement grevée d'une lourde mortalité chez les patients porteurs d'une CMD. Grâce à l'amélioration des techniques de réparation valvulaire, comportant une annuloplastie, les séries récentes [73] retrouvent une mortalité plus basse, de l'ordre de 11 % à 1 mois, avec une survie prolongée à 5 ans de 66 % [74]. L'altération de la fonction ventriculaire droite préopératoire représente un important facteur de risque de mortalité précoce ou à moyen terme en postopératoire. Une insuffisance mitrale récurrente modérée à sévère est cependant retrouvée chez environ 25 % des patients en postopératoire [75], dépendant des caractéristiques anatomiques de la fuite mitrale, notamment des anomalies de la grande valve. Quant aux nouvelles techniques de reconstruction ventriculaire chirurgicale, elles se sont souvent révélées décevantes et méritent d'être correctement évaluées. La mise en place chirurgicale d'un CorCap® semble, en revanche, avoir un réel intérêt en s'opposant au remodelage ventriculaire, en diminuant significativement les volumes télédiastoliques et télésystoliques. Mais elle n'a pas eu d'impact sur la mortalité dans l'essai Acorn [76]. L'indication de cette technique reste cependant difficile, en dehors des cas où un autre traitement chirurgical est indiqué, comme la correction d'une fuite mitrale.

Quant aux biothérapies qui auraient pu représenter le traitement d'avenir des CMD, les résultats dans les cardiopathies ischémiques incitent à la prudence. La thérapie cellulaire, par injection de cellules mononucléées par voie intracoronaire, est à l'étude notamment au cours de la maladie de Chagas [77, 78].

## “ Points forts

- Les CMD sont les plus fréquentes des cardiomyopathies.
- Elles sont classées en formes familiales, d'origine génétique, et non familiales ou sporadiques, d'origine multifactorielle. En l'absence d'étiologie identifiée, on parle de forme idiopathique.
- Les formes familiales et monogéniques qui représentent 30 % des CMD sont caractérisées par une grande hétérogénéité tant phénotypique que génétique.
- Un bilan étiologique exhaustif doit être réalisé devant les formes sporadiques.
- L'échocardiographie-Doppler est l'examen clé du diagnostic en objectivant une dilatation ventriculaire gauche et une altération de la fonction systolique.
- L'IRM autorise une approche anatomique du myocarde pertinente, tant dans le diagnostic que dans le pronostic des CMD.
- Le traitement des CMD associe celui de toute insuffisance cardiaque systolique à une éventuelle prise en charge étiologique spécifique.

L'essai de thérapie génique, visant à rétablir le taux de *sarcoendoreticulum calcium* (SERCA) au moyen d'une construction qui fait appel à des adénovirus de petite taille transfectés pour SERCA, qui permettent une expression du gène cible prolongée avec une réponse immunitaire minimale et un fort tropisme cardiaque, administrée par voie intracoronaire, est en cours [79].

## Traitements spécifiques

Certaines CMD peuvent nécessiter un traitement spécifique. Un traitement immunosuppresseur est ainsi indiqué dans les myocardites à cellules géantes, les myocardites à éosinophile et dans les CMD compliquant une maladie de système, alors qu'il est délétère au cours des myocardites virales. Un traitement par immunoabsorption a été proposé au cours des CMD en insuffisance cardiaque sévère présentant des autoanticorps « anticœur », notamment dirigés contre les bêta-1-récepteurs adrénergiques, avec des résultats qui méritent d'être confirmés notamment à long terme [22]. Dans les cardiomyopathies du péri-partum, la bromocriptine, grâce à l'inhibition de la production de prolactine, pourrait prévenir la récurrence en cas de nouvelle grossesse [80] et devenir ainsi le traitement de cette maladie, associée aux anticoagulants en raison du risque thromboembolique élevé dans ce type de CMD que la bromocriptine pourrait majorer.

Au cours des CMD survenant chez les alcooliques, en sus de l'abstinence, une supplémentation vitaminique notamment en thiamine (vitamine B<sub>1</sub>) est en règle générale préconisée. Les problèmes de sevrage peuvent nécessiter une prise en charge médicamenteuse ou psychiatrique spécifique.

Quant aux tachycardiomyopathies, leur traitement nécessite fréquemment un recours à l'ablation par radiofréquence, que l'arythmie soit atriale ou ventriculaire [81], l'emploi des antiarythmiques, en dehors de l'amiodarone, étant rendu délicat par l'altération de la fonction systolique qui majore le risque d'effet proarythmogène [26].

Enfin, les CMD compliquant une obésité morbide peuvent être améliorées par l'amaigrissement majeur généré par une chirurgie bariatrique, qui est associée à une diminution des volumes ventriculaires, une augmentation de la fraction d'éjection [82] et une diminution de l'activité neurohormonale, conséquences de l'amélioration de l'hémodynamique et de la diminution des effets directs lipotoxiques de l'obésité.

## ■ Conclusion

Les progrès constants dans la compréhension et l'exploration des CMD font que ces maladies ne devraient bientôt plus avoir de primitive que le nom. Néanmoins, malgré un bilan étiologique complet, il n'est pas rare, y compris chez les personnes de près de 60 ans, de porter encore le diagnostic de CMD idiopathique. Leur pronostic s'est considérablement amélioré ces dernières années.

Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.



## ■ Références

- [1] Gerbaux A. Les cardiomyopathies primitives dilatées. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-019-A-50, 1989 : 9p.
- [2] Mansencal N, Revault d'Allones L, Dubourg O. *Traité de cardiologie et maladies vasculaires de la Société française de cardiologie*. Paris: Masson; 2007 (p. 745-51).
- [3] Crispell KA, Hanson EL, Coates K, Toy W, Hershberger RE. Periodic rescreening is indicated for family members at risk of developing familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**: 1503-7.
- [4] Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005;**143**:108-15.
- [5] Charron P, Komajda M. Génétique des cardiomyopathies. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-023-B-20, 2003 : 9p.
- [6] Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Report of the 1994 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology. *Circulation* 1996;**93**:841-2.
- [7] Desnos M. Définition et classification des cardiomyopathies. In: *Traité de cardiologie et maladies vasculaires de la Société française de cardiologie*. Paris: Masson; 2007. p. 744-5.
- [8] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270-6.
- [9] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevich C, Corrado D, Arnett D, et al. AHA scientific statement contemporary definition and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006;**113**:1807-16.
- [10] Kaski JP, Elliott P. The classification concept of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases for Dilated Cardiomyopathy. *Herz* 2007;**32**:446-51.
- [11] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevich C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006;**113**:1807-16.
- [12] Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;**156**:161-9.
- [13] Perrot A, Sigusch HH, Nägele H, Genschel J, Lehmkuhl H, Hetzer R, et al. Genetic and phenotypic analysis of dilated cardiomyopathy with conduction system disease: demand for strategies in the management of presymptomatic lamin A/C mutant carriers. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:484-93.
- [14] Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1250-60.
- [15] Van Berlo JH, de Voogt WG, Van der Kooij AJ, Van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005;**83**:79-83.
- [16] Fett JD. (Letter to the editor) Inflammation and virus in dilated cardiomyopathy as indicated by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 2006;**112**:125-6.

- [17] Pousset F, Isnard R, Komajda M. Insuffisance cardiaque : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-036-G-20, 2003 : 17p.
- [18] Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with « idiopathic » left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;**111**:887-93.
- [19] Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence clinical characteristics and physiopathology. *Chest* 2002;**121**:1638-50.
- [20] Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N. Complications cardiaques des maladies malignes et de leurs traitements. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-048-C-10, 2008 : 19p.
- [21] Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, Tona F, Murphy RT, Alliot PM, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007;**115**:76-83.
- [22] Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009;**73**:602-7.
- [23] Barth AS, Kuner R, Bunes A, Ruschhaupt M, Merk S, Zwermann L, et al. Identification of a common gene expression signature in dilated cardiomyopathy across independent microarray studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1610-7.
- [24] Uppert V, Meyer T, Pankuweit S, Möller E, Funck RC, Grimm W, et al. Gene expression profiling from endomyocardial biopsy tissue allows distinction between subentities of dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;**136**:360-9.
- [25] Lappé JM, Pelfrey CM, Tang WH. Recent insights into the role of autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2008;**14**:521-30.
- [26] Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16Kda from of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;**128**:589-600.
- [27] Maury P, Taieb J, Shah D, Duparc A, Galinier M, Delay M, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;**20**:9-13.
- [28] McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;**144**:517-24.
- [29] Lamant M, Smih F, Harmancey R, Philip-Couderc P, Pathak A, Roncalli J, et al. ApoO, a novel apolipoprotein, is an original glycoprotein up-regulated by diabetes in human heart. *J Biol Chem* 2006;**281**:36289-302.
- [30] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;**347**:305-13.
- [31] Colak D, Kaya N, Al-Zahrani J, Al Bakheet A, Muiya P, Andres E, et al. Left ventricular global transcriptional profiling in human end-stage dilated cardiomyopathy. *Genomics* 2009;**94**:20-31.
- [32] Park SM, Park SW, Casaclang-Verzosa G, Ommen SR, Pellicka PA, Miller Jr. FA, et al. Diastolic dysfunction and left atrial enlargement as contributing factors to functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: data from the Acorn trial. *Am Heart J* 2009;**157**:762.e3-762.e10.
- [33] Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, et al. Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;**102**:481-5.
- [34] Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1391-8.
- [35] Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;**27**:1319-23.
- [36] Parcharidou DG, Giannakoulas G, Efthimiadis E, Karvounis H, Papadopoulou KN, Dalamanga E, et al. Right ventricular function in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2008;**72**:238-44.
- [37] Brembilla-Perrot B, Alla F, Suty-Selton C, Huttin O, Blangy H, Sadoul N, et al. Nonischemic dilated cardiomyopathy: results on noninvasive and invasive evaluation in 310 patients and clinical significance of bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:1383-90.
- [38] Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:1154-8.
- [39] Andreini D, Pontone G, Pepi M, Ballerini G, Bartorelli AL, Magini A, et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2044-50.
- [40] Kärkkäinen S, Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy. *Ann Med* 2007;**39**:91-107.
- [41] Zimmermann O, Grebe O, Merkle N, Nusser T, Kochs M, Bienek-Ziolkowski M, et al. Myocardial biopsy findings and gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:162-6.
- [42] Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, Kaya Z, Lepper PM, Bienek-Ziolkowski M, et al. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2005;**104**:92-100.
- [43] Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol* 2009;**62**:219-25.
- [44] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:3076-93.
- [45] Charron P. Enquête familiale et conseil génétique. In: *Traité de cardiologie et maladies vasculaires de la Société française de cardiologie*. Paris: Masson; 2007. p. 805-8.
- [46] Binkley PF, Lesinski A, Pohorence Ferguson J, Hatton PS, Yamokoski L, Hardikar S, et al. Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. *Am Heart J* 2008;**155**:69-74.
- [47] Matsumura Y, Takata J, Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Hoshikawa E, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited. An improvement in survival over the past 20 years. *Circ J* 2006;**70**:376-83.
- [48] Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, Soyama Y, Morikawa Y, Sakurai M, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan – results from a nationwide study. *Circ J* 2008;**72**:343-8.
- [49] Parissis JT, Nikolaou M, Birmpa D, Farmakis D, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. Clinical and prognostic value of Duke's activity status index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;**103**:73-5.
- [50] Kamiyoshi Y, Yazaki Y, Urushibata K, Koizumu T, Kasai H, Izawa A, et al. Risk stratification assessed by combined lung and heart Iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1482-6.
- [51] Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;**144**:524-9.
- [52] Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1977-85.
- [53] Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:5414-21.
- [54] Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;**112**:2821-5.
- [55] Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;**108**:2883-91.
- [56] Zareba W. (Editorial comment) Holter electrocardiogram parameters in risk stratification of arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. More studies are needed. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:232-3.



- [57] Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:225-31.
- [58] Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein PK, Hermant P, et al. QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:269-75.
- [59] Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;**29**:2388-442.
- [60] Selle T, Hilfiker-Kleiner D, Mercadier JJ. Cardiomyopathie du post-partum : données physiopathologiques récentes. *AMC Prat* 2009;**176**:25-8.
- [61] Sliwa K, Fett J, El Kayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;**368**:687-93.
- [62] Sengupta PP, Mohan JC, Meht A, Jain V, Arora R, Pandian NG, et al. Comparison of echocardiographic features of non-compaction of the left ventricle in adults versus idiopathic dilated cardiomyopathy in adults. *Am J Cardiol* 2004;**94**:389-91.
- [63] Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction. A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:101-5.
- [64] Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005;**26**:187-92.
- [65] Duboc D, Meune C, Wahbi K, Eymard B, Laforêt P, Bécane HM. Atteintes myocardiques des myopathies. In: *Traité de cardiologie et maladies vasculaires de la Société française de cardiologie*. Paris: Masson; 2007. p. 753-4.
- [66] Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:855-7.
- [67] Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ACC/AHA American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:e1-e82 (Erratum in. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1503-5).
- [68] Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006;**12**:10-38.
- [69] Iyengar S, Haas G, Lamba S, Orsinelli DA, Babu GJ, Ferketich AK, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial gene expression in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;**13**:304-11.
- [70] Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Biffi M, Santini M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with valvular heart disease: comparison with patients affected by ischaemic heart disease or dilated cardiomyopathy. The InSync/InSync ICD Italian Registry. *Eur Heart J* 2009;**30**:2275-83.
- [71] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation (DEFINITE) investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151-8.
- [72] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225-37.
- [73] Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, et al. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**132**:568-77.
- [74] Di Mauro M, Calafiore AM, Penco M, Romano S, Di Giammarco G, Gallina S. Mitral valve repair for dilated cardiomyopathy: predictive role of right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2510-6.
- [75] Pui-Wai Lee A, Acker M, Kubo SH, Bolling SF, Park SW, Bruce CJ, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy. Importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation* 2009;**119**:2606-14.
- [76] Mann DL, Acker MA, Jessup M, Sabbah HN, Starling RC, Kubo SH. Clinical evaluation of the CorCap cardiac support device in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1226-35.
- [77] Vilas-Boas F, Feitosa GS, Soares MB, Mota A, Pinho-Filho JA, Almeida AJ, et al. Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2006;**87**:159-66.
- [78] Seth S, Narang R, Bhargava B, Ray R, Mohanty S, Gulati G, et al. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy: clinical and histopathological results: the first-in-man ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:2350-1.
- [79] Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM, Cappola TP, Pauly DF, Greenberg B, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. *J Card Fail* 2009;**15**:171-81.
- [80] Sliwa K, Forster O, Zhanje F, Candy G, Kachope J, Essop R. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1441-3.
- [81] Taieb JM, Maury P, Shah D, Duparc A, Galinier M, Delay M, et al. Reversal of dilated cardiomyopathy by the elimination of frequent left or right premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;**20**:9-13.
- [82] Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail* 2008;**14**:198-202.

M. Galinier (galinier.m@chu-toulouse.fr).

O. Lairez.

J. Roncalli.

N. Dumonteil.

P. Maury.

A. Pathak.

C. Biendel.

Service de cardiologie, Pôle cardiovasculaire et métabolique, Centre hospitalier universitaire de Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Galinier M., Lairez O., Roncalli J., Dumonteil N., Maury P., Pathak A., Biendel C. Cardiomyopathies dilatées primitives et secondaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-044-C-10, 2011.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique

**Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur [em-consulte.com](http://em-consulte.com) et [em-premium.com](http://em-premium.com) :**

### **1 autoévaluation**

*[Cliquez ici](#)*